

1/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

014682809 **Image available**

WPI Acc No: 2002-503513/200254

XRAM Acc No: C02-143194

Recovery of sterol e.g. cholesterol used as intermediate in synthesis of

pharmaceuticals, involves cooling organic solvent solution containing sterol for precipitating a portion of sterol and supplying to crystallizer

Patent Assignee: KANEKA CORP (KANF .)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2002105097	A	20020410	<u>JP 2000299169</u>	A	20000929	200254 B

Priority Applications (No Type Date): JP 2000299169 A 20000929

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 2002105097	A		4	C07J-009/00	

Abstract (Basic): JP 2002105097 A

NOVELTY - An organic solvent solution containing sterol is cooled

for precipitating a portion of sterol as crystals, and then supplied

into a crystallizer (3) for recovering sterol as crystals.

USE - For recovering sterols used as intermediate for synthesizing

vitamin D and pharmaceuticals.

ADVANTAGE - Large crystals of favorable grain size and the solid-liquid separation property are produced.

DESCRIPTION OF DRAWING(S) - The figure shows the schematic process

of recovering method of sterol.

Crystallizer (3)

pp; 4 DwgNo 1/3

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - ORGANIC CHEMISTRY - Preferred Solvent: The organic solvent with specific gravity of 0.9 or less at normal temperature, is an aliphatic hydrocarbon, water soluble alcohol or their mixtures. The organic solvent is hexane, heptane, octane, methyl

alcohol, ethyl alcohol, and/or isopropyl alcohol.

CHEMICAL ENGINEERING - Preferred Conditions: The interior of the

crystallizer is maintained at temperature lower than temperature at which the supplied sterol solution is in saturated state and higher than the temperature at which crystals are produced.

Title Terms: RECOVER; STEROL; CHOLESTEROL; INTERMEDIATE; SYNTHESIS; PHARMACEUTICAL; COOLING; ORGANIC; SOLVENT; SOLUTION; CONTAIN; STEROL; PRECIPITATION; PORTION; STEROL; SUPPLY; CRYSTAL

Derwent Class: B01

International Patent Class (Main): C07J-009/00

International Patent Class (Additional): B01D-009/02

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B01-D02; B10-E04D; B10-J02; B11-B; B12-M11H

Chemical Fragment Codes (M2):

06 M210 M216 M231 M320 M416 M430 M610 M620 M781 M782 M904 M905 M910
N164 Q435 R032 R00904-K R00904-M R00904-U
07 M220 M221 M231 M320 M416 M430 M610 M620 M781 M782 M904 M905 M910
N164 Q435 R032 R01145-K R01145-M R01145-U
08 M220 M222 M231 M320 M416 M430 M610 M620 M781 M782 M904 M905 N164
Q435 R032 R08433-K R08433-M R08433-U
09 H4 H401 H481 H8 M210 M211 M272 M281 M320 M416 M430 M620 M781
M782
M904 M905 M910 N164 Q435 R032 R00270-K R00270-M R00270-U
10 H4 H401 H481 H8 M210 M212 M272 M281 M320 M416 M430 M620 M781
M782
M904 M905 M910 N164 Q435 R032 R00245-K R00245-M R00245-U
11 H4 H401 H481 H8 M210 M213 M232 M272 M281 M320 M416 M430 M620
M781
M782 M904 M905 M910 N164 Q435 R032 R00271-K R00271-M R00271-U

Chemical Fragment Codes (M5):

01 M720 M904 M905 M910 N164 Q435 R032 R00148-K R00148-P
02 M720 M904 M905 M910 N164 Q435 R032 R00147-K R00147-P
03 M720 M904 M905 M910 N164 Q435 R032 R00498-K R00498-P
04 M720 M904 M905 M910 N164 Q435 R032 R00880-K R00880-P
05 M720 M904 M905 M910 N164 Q435 R032 R00499-K R00499-P

Chemical Fragment Codes (M6):

12 M905 Q435 R501 R520 R524 R535

Derwent Registry Numbers: 0147-P; 0147-U; 0148-P; 0148-U; 0245-U; 0270-U;
0271-U; 0498-P; 0498-U; 0499-P; 0499-U; 0880-P; 0880-U; 0904-U; 1145-U

Specific Compound Numbers: R00148-K; R00148-P; R00147-K; R00147-P;
R00498-K

; R00498-P; R00880-K; R00880-P; R00499-K; R00499-P; R00904-K; R00904-M;
R00904-U; R01145-K; R01145-M; R01145-U; R08433-K; R08433-M; R08433-U;
R00270-K; R00270-M; R00270-U; R00245-K; R00245-M; R00245-U; R00271-K;
R00271-M; R00271-U

Key Word Indexing Terms:

01 8349-1-0-0-CL, PRD 94395-1-0-0-CL, PRD 84757-2-0-0-CL, PRD
129578-1-0-0-CL, PRD 84757-3-0-0-CL, PRD 38-0-0-0-CL, USE
43-0-0-0-CL, USE 252-0-0-0-CL, USE 15-0-0-0-CL, USE 6-0-0-0-CL,
USE 33-0-0-0-CL, USE
?

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-105097

(P2002-105097A)

(43) 公開日 平成14年4月10日 (2002.4.10)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 J 9/00		C 0 7 J 9/00	4 C 0 9 1
B 0 1 D 9/02	6 0 1	B 0 1 D 9/02	6 0 1 K
	6 0 2		6 0 2 B
	6 0 3		6 0 3 Z
	6 0 4		6 0 4

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-299169(P2000-299169)

(22) 出願日 平成12年9月29日(2000.9.29)

(71) 出願人 000000941

鐘淵化学工業株式会社

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

(72) 発明者 河内 秀夫

兵庫県加古川市尾上町旭3-41-503

Fターム(参考) 4C091 AA02 BB06 CC01 DD01 EE04

FF01 GG01 HH01 JJ03 KK01

LL01 MM03 NN01 PA06 PB05

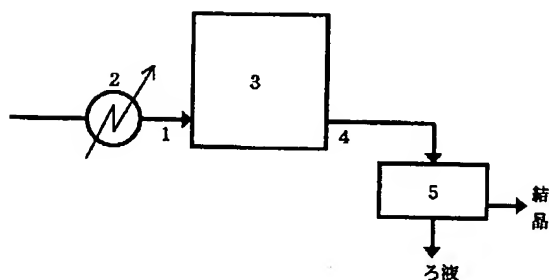
QQ01 RR12

(54) 【発明の名称】 ステロール類の回収方法

(57) 【要約】

【課題】 ステロール類の晶析において、固液分離性のよい大きな結晶を取得するには、冷却晶析の場合冷却速度を小さくする方法や種晶を添加する方法があるが、前者は晶析に要する時間が長くなること、後者は種晶を別途準備する必要があるほか、オペレータが運転状況をみながら手動あるいは半自動状態で添加する必要があり、特に連続プロセスの場合はこの点が問題であった。

【解決手段】 ステロール類を含有する有機溶媒を、予め含有するステロール類の一部が結晶として析出する状態まで冷却し、晶析装置へ供給することを特徴とするステロール類の回収方法。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 ステロール類を含有する有機溶媒溶液を、予め含有するステロールの一部が結晶として析出する状態まで冷却し、晶析装置へ供給することを特徴するステロール類の回収方法。

【請求項2】 ステロール類を含有する有機溶媒の一部を、予め結晶が析出する状態まで冷却し、供給することを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項3】 晶析装置内をステロール類を含有する有機溶媒の飽和状態となる温度より低く、かつ結晶が発生する温度より高い温度に保持することを特徴とする請求項1または2記載の方法。

【請求項4】 ステロール類がコレステロール、シトステロール、エルゴステロールより選ばれてなることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】 有機溶媒が常温において比重0.9以下の脂肪族炭化水素、水溶性アルコール、またはこれらの混合物である請求項1～3のいずれかに記載の方法。

【請求項6】 有機溶媒がヘキサン、ヘプタン、オクタン、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、またはこれらの混合物である請求項1～3のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はステロール類の回収方法に関する。より詳細には、コレステロール、シトステロール、エルゴステロール等のステロールを固液分離性の良好な粒径の大きい結晶として取得する方法に関する。これらステロール類は、ビタミンDや医薬品等の中間体として有用な化合物である。

【0002】

【従来の技術】細菌や生物細胞、酵素を用いた有用物質の生産は工業的規模で広く行われているが、生産される有用物質、いわゆるバイオ製品は温度など環境の変化に敏感で、加熱蒸発など従来の分離精製法が適用できないものも多い。このような物質の精製分離方法としては、比較的温和な条件下で物質を結晶化させ固液分離によって分離する晶析法が広く用いられている。コレステロール、シトステロール、エルゴステロールといったステロール類においても、従来、動物あるいは植物、または酵母より有機溶剤を用いて抽出し、その抽出液より冷却晶析によって回収することがおこなわれている。晶析は非常に有用な分離精製方法であるが、得られる結晶の大きさが固液分離性に影響することから、結晶の大きさを制御する方法、特に粒径の大きな結晶を得る方法が必要であり、一般に、冷却晶析の場合冷却速度を小さくする方法や、種晶を添加する方法が行われている。

【0003】しかしながら、前者は晶析に要する時間が長くなること、後者は種晶を別途準備する必要があるほか、オペレータが運転状況をみながら手動あるいは半自

動状態で添加する必要がある、特に連続プロセスの場合はこの点が問題であった。

【0004】コレステロール、シトステロール、エルゴステロールといったステロール類においても、通常、動物、植物、または酵母より有機溶剤を用いて抽出し、その抽出液から冷却晶析によって回収されることから、上記と同様の問題を有していた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、連続プロセスにおいてステロール類の回収をおこなう場合の、結晶の大きさを制御するという課題に解決法を提供し、ステロール類の回収を簡単に、工業的に有利に実施できるようにするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、ステロール類を含有する有機溶媒を、予め含有するステロール類の一部が結晶として析出する状態まで冷却し、晶析装置へ供給することを特徴とするステロール類の回収方法である。本発明の方法によれば、予め種晶を準備することなく連続的に種晶を供給するのと同様の効果を得ることができる。また、晶析装置内をステロール類を含有する有機溶媒の飽和状態となる温度より低く、かつ結晶が発生する温度より高い温度に保持することにより、新たに微細な結晶を生成することなく、連続的に供給される結晶をもとにして結晶は成長し、固液分離性のよい大きな結晶を得ることができる。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明の概略を図1～3に示す。図1で示される装置において、ステロール類を含む有機溶媒は装置下部のノズル1より供給されるが、冷却器2を通過することにより溶液中のステロールの一部が結晶となった状態で供給される。晶析装置3の内部では、供給された結晶をもとにして結晶が成長する。成長した結晶はスラリーとしてノズル4より払い出され、固液分離装置5でろ液と分離され結晶が回収される。

【0008】ステロールの一部が予め結晶となった状態で晶析装置に供給する方法としては、図2に示すように、冷却装置を備えた第2の供給ノズル6を設け、供給するステロール溶液の一部を冷却するような方法も可能である。予め調製する結晶量の制御の容易さという観点からは、このような供給液の一部を冷却する方法が好ましい。

【0009】晶析装置3としては、一般的な攪拌槽型やドラフトチューブ型のほか、図3のような塔型の連続晶析装置を使用することもできる。塔型の連続晶析装置を用いる場合には、ステロール類の回収された液がノズル7より取り出される。

【0010】本発明で用いるステロール類としては、コレステロール、デスモステロール、7-デヒドロコレステロール、 α -シトステロール、 β -シトステロール、

ジヒドロ β -シトステロール、 γ -シトステロール、エルゴステロール、22-ジヒドロエルゴステロール等が挙げられ、好ましくはコレステロール、 β -シトステロール、エルゴステロールである。

【0011】本発明で用いる有機溶媒としては、脂肪族炭化水素、水溶性アルコール、またはこれらの混合物が好ましく、結晶の沈降、払い出しの容易さの観点からは、上記溶媒の中でも常温において比重0.9以下のものがより好ましい。具体的には、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、またはこれらの混合物が挙げられ、より好ましくはヘキサンである。

【0012】装置に供給するステロール溶液の濃度はステロールの種類や使用する溶媒によって一概には言えないが、例えば溶媒にヘキサンを用いる場合には、エルゴステロールでは通常0.5~20g/L、好ましくは2~10g/Lであり、コレステロールでは通常1~50g/L、好ましくは10~40g/Lである。

【0013】本発明において、予め結晶の状態で晶析装置に供給されるステロールの量としては、通常、供給されるステロール全量の0.05~20重量%、好ましくは0.1~10重量%である。

【0014】ステロール溶液の供給速度、および冷却器の温度は、予め結晶の状態で供給されるステロールの量が、上記の範囲となるよう適宜設定すればよい。図2または図3に示すような供給液の一部を予め冷却する方法においては、冷却器は結晶が生じる温度より十分低い温度（例えば0~20℃）とし、2つの供給ノズルの流量比を調節すればよい。

【0015】また、本発明においては、晶析装置4内部の温度は、供給されたステロール溶液が飽和状態となる温度より低く、かつ結晶が発生する温度より高い温度に保持するのが好ましい。当該温度範囲は、当業者において過飽和領域として知られているものである。当該温度に保持することにより、晶析装置内部で新たに微細な結晶が生成することを抑制し、供給される結晶をもとにして結晶を成長させ、固液分離性のよい粒径の大きな結晶を得ることができる。操作時間（連続晶析装置を用いる態様においては滞留時間）は、通常、10分~5時間程度であり、生産性の観点から好ましくは30分~2時間である。

【0016】

【実施例】以下、本発明について実施例に基づきさらに具体的に説明するが、本発明はこのような実施例によって何ら限定されるものではない。

【0017】（実施例1）温度50℃、濃度3g/Lのエルゴステロールのヘキサン溶液を内径30mm、高さ450mmの塔型晶析装置に連続的に供給し、エルゴステロールの回収をおこなった。晶析装置全体の温度は30℃とした。攪拌回転速度は20rpm、液供給速度は10ml/分とし、うち1ml/minは10℃に冷却して別に供給した。平均滞留時間は30分である。1時間20分連続運転（送液量800ml）後、装置下部より回収されたエルゴステロールの結晶を顕微鏡で観察したところ、結晶の大きさはおおむね50ミクロン程度まで成長し、固液分離性は良好であった。

【0018】（比較例1）温度50℃、濃度3g/Lのエルゴステロールのヘキサン溶液を内径30mm、高さ450mmの塔型晶析装置に連続的に供給し、エルゴステロールの回収をおこなった。晶析装置の上部を20℃に冷却し、ここで結晶析出をおこなわせた。攪拌回転速度は20rpm、液供給速度は10ml/分とした。平均滞留時間は30分である。1時間20分連続運転（送液量800ml）後、装置下部より回収されたエルゴステロールの結晶を顕微鏡で観察したところ、結晶の大きさは10ミクロン程度と小さかった。

【0019】

【発明の効果】本発明の方法により、ステロール類を簡便な操作で固液分離性の良い粒径の大きな結晶として取得することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の方法の概略図

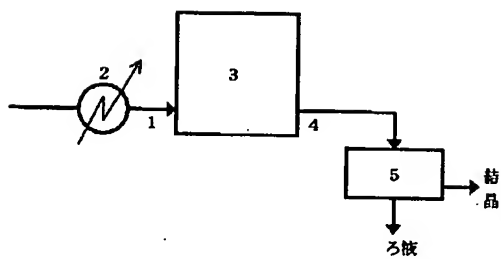
【図2】溶液の供給を別の態様で行う場合の概略図

【図3】塔型連続晶析装置を用いる場合の概略図

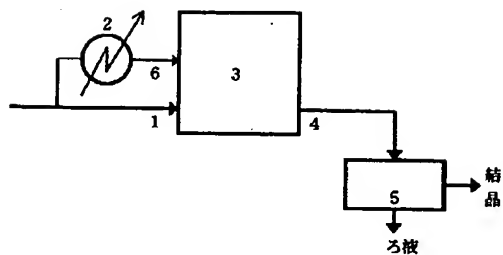
【符号の説明】

- 1 ステロール溶液の供給ノズル
- 2 冷却器
- 3 晶析装置
- 4 結晶払い出しノズル
- 5 固液分離装置
- 6 第2のステロール溶液の供給ノズル

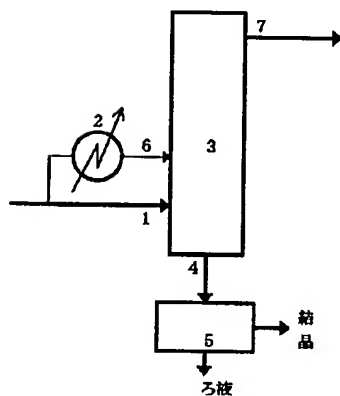
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷

B 0 1 D 9/02

識別記号

6 0 6

6 0 8

6 2 0

6 2 5

F I

B 0 1 D 9/02

ターミナル (参考)

6 0 6

6 0 8 A

6 2 0

6 2 5 A